

# Effekt av sesonginfluensavaksine for eldre; grunnlag for gjeldende anbefalinger

---

*Litteraturstudie*

**Eirik Lappegard**



Prosjektoppgave kull V07, Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

29.08.2011

# Abstract

## Background

Through 40 years authorities of the Western world have recommended influenza vaccine to elderly and other risk groups. It has been a consensus that the vaccine is the most effective way to prevent complications and death from influenza disease.

## Purpose

Evaluate the basis of current recommendations for seasonal influenza vaccine in relation to recent studies, including systemic reviews from The Cochrane Collaboration which questions the evidence base for vaccine effectiveness.

## Why is this important?

Substantial resources are used each year for development, distribution and vaccination of large groups of people, especially for the elderly. The authorities should have available accurate research in order to provide appropriate recommendations so that resources can be used the best possible way.

## Objectives

1. Make a selection of studies of the vaccine effectiveness for elderly over 65 years. Focus on the outcome of hospitalization and mortality.
2. Take a closer look at studies that show that the effectiveness of the vaccine is overestimated. What weaknesses are pointed out? What can be done to correct any systematic bias?
3. What impact will this have for current recommendation of seasonal flu vaccine for elderly?

## Results

Three single studies, which have had significance for the recommendations of the vaccine, show considerable effectiveness. Recent studies suspect and later detect several flaws in these. The most important flaw is a selection bias where the vaccinated are more healthy than the unvaccinated. Studies that make use of better strategies to reduce systematic bias shows vaccine effectiveness, but this effectiveness is reduced compared to previous studies.

## Conclusion

There is still a controversy about the actual effect of the vaccine. Nevertheless, even a modest effect of the vaccine will be an important social measure to improve the health of the elderly. Such an effect is not unreasonable based on the overall body of experience. While awaiting an improved evidence base, current recommendations should be continued.

# Sammendrag

## Bakgrunn

Gjennom 40 år har myndigheter i den vestlige verden anbefalt influensavaksine til eldre og andre risikogrupper. Det har vært enighet om at vaksinen er den mest effektive måte å forebygge komplikasjoner og død av influensasykdom på.

## Formål

Å vurdere grunnlaget for gjeldende anbefalinger for sesonginfluensavaksine på bakgrunn av nye studier, blant annet fra The Cochrane Collaboration, som setter spørsmålstegn ved evidensgrunnlaget for vaksinens effekt.

## Hvorfor er dette viktig?

Store ressurser brukes hvert år til utvikling, distribusjon og vaksinerings av store grupper av befolkningen, særlig til eldre over 65 år. For at myndighetene skal gi riktige anbefalinger må de basere seg på god og presis forskning, slik at ressursene blir brukt på best mulig måte.

## Delmål

1. Gjøre et utvalg av enkeltstudier om vaksinens effekt for eldre over 65 år. Legge vekt på endepunktene sykehusinnleggelse og mortalitet.
2. Se nærmere på studier som mener effekten av vaksinen er overestimert. Hvilke svakheter blir påpekt? Hva kan gjøres for å korrigere eventuelle systematiske skjevheter?
3. Hvilke konsekvens har dette for gjeldende anbefalinger av sesonginfluensavaksine for eldre?

## Resultater

Tre utvalgte enkeltstudier som har hatt betydning for myndigheters anbefaling av vaksine viser stor effekt av vaksinen. Nye studier har mistenkt og senere påvist flere svakheter med disse. Den viktigste svakheten er en seleksjonsbias der de vaksinerte har bedre helse enn de ikke vaksinerte. Studier som tar i bruk bedre strategier for å redusere systematiske skjevheter viser en effekt av vaksinen, men redusert i forhold til tidligere studier.

## Konklusjon

Det er fortsatt uenighet om den egentlige effekten av vaksinen. Likevel vil selv en beskjeden effekt av vaksinen være et viktig samfunnsmessig tiltak for å bedre helsen til eldre. En slik effekt er ikke urimelig å anta med bakgrunn av den erfaringen man til nå har opparbeidet. I påvente av bedre studier er det derfor grunnlag for å beholde gjeldende anbefalinger.

# Innholdsfortegnelse

Abstract .....	1
Sammendrag .....	2
Innledning .....	4
Metode .....	4
Bakgrunn .....	5
Symptomer og insidens .....	5
Influsalignende sykdom .....	5
Antigen drift og skift .....	6
Forebyggende tiltak og behandling .....	6
Influsavaksine .....	6
Vaksineringsdekning .....	7
Studiedesign .....	7
Resultater .....	8
Friske voksne .....	8
Eldre over 65 år .....	9
Nye studier indikerer overestimering .....	11
Årsaker til overestimering .....	11
Strategier for å redusere skjevheter .....	13
Fortsatt debatt .....	14
Diskusjon .....	15
Konsekvens for gjeldende anbefalinger .....	15
Veien videre .....	16
Konklusjon .....	16

## Innledning

Influenza utgjør en stor belastning for den enkelte og for samfunnet. WHO har beregnet at influensa hvert år fører til betydelig sykdom for 3-5 millioner mennesker. Sykdommen kan gi komplikasjoner med sykehusinnleggelser og død som følge. Spesielt for eldre kan influensa være alvorlig. Tall fra en svensk undersøkelse viser at anslagsvis 1500 personer dør i en gjennomsnittlig influensasesong i landet (1).

Gjennom 40 år har myndigheter i den vestlige verden anbefalt influensavaksine til eldre og andre risikogrupper. Det har vært enighet om at vaksinen er den mest effektive måte å forebygge komplikasjoner og død på.

De siste årene har imidlertid flere studier, særlig en systematisk oversikt fra The Cochrane Collaboration, utfordret den allmenne oppfatningen. Denne forskningsinstansen mener studiene om vaksinsens effekt for eldre over 65 år er av lav kvalitet og følgelig at kunnskapsgrunnlaget er for lite for å si noe om vaksinsens effekt.

I denne artikkelen vil jeg se nærmere på tidligere studier som er blitt gjort og hva de konkluderer med. Hva legger myndighetene til grunn for gjeldende anbefalinger? Videre vil jeg se på studiene som argumenterer for lav kvalitet og innhold av systematiske skjevheter, blant annet fra The Cochrane Collaboration. Hvilke bias er påpekt og kan man unngå dem i fremtiden? Er det fortsatt grunnlag for å anbefale vaksinen for eldre?

## Metode

Denne artikkelen er en litteraturstudie basert på et strategisk utvalg av artikler. Studien begrenser seg til en vurdering av effekten av influensavaksine for eldre over 65 år. Dette er den klart største av risikogruppene, og det er i denne aldersgruppen debatten om vaksinsens effekt har tatt sitt utgangspunkt.

Jeg har likevel tatt med noe dokumentasjon om vaksinsens effekt på friske voksne for å illustrere forskjellene mellom de to aldersgruppene. Jeg har ikke sett på studier for andre risikogrupper eller barn i skolealder.

Hovedavsnittet «resultater» består av tre deler. Den første delen redegjør for utvalgte studier om vaksinsens effekt. Andre del trekker frem enkelte kommentarer og studier i vitenskapelige tidsskrift som mistenker og påviser svakheter ved tidligere studier. I siste del har jeg gjort et utvalg av enkeltstudier som eksempler på korrigering for systematiske skjevheter.

I den første delen ønsket jeg å finne hvilke studier som lå til grunn for myndighetenes anbefaling av vaccine til eldre. Jeg fant frem til overordnede retningslinjer for Norge, USA, EU og WHO gjennom søk på internett.

Nasjonalt Folkehelseinstitutt har i Norge ansvar for å komme med råd til myndighetene om anbefalt vaksinering. På deres nettsider referer de til flere studier om effekt av influensavaksine (2). Divisjon for smittevern ved Nasjonalt folkehelseinstitutt sto i 2006 bak en artikkel i Tidsskrift for Den norske

legeforening som henviser til flere studier (3). Jeg har valgt å ta utgangspunkt i disse studiene da de er sentrale for Folkehelseinstituttets anbefaling av vaksine.

I USA er det Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) som gir råd til amerikanske myndigheter. Hvert år utgis en rapport hvor ny forskning er inkludert (4). EU med European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) og World Health Organisation (WHO) har også rapporter hvor de refererer til studier på området (5;6). Ut ifra dette materiale valgte jeg ut tre studier som var ofte referert til både i Norge og internasjonalt. Disse tre studiene var inkludert i Cochrane Collaborations oversiktsartikkel og har dermed passert deres kvalitetskontroll.

Andre studier har jeg funnet ved søk i MedLine og Cochrane Library. Jeg brukte søketermene: "influenza/ flu/ grippe, vaccine\*/ immunization, effectiveness/ efficacy og elderly/seniors".

Kommentarer i vitenskapelige tidsskrift om den pågående debatten om vaksins effekt fant jeg ved å legge til søketermene «bias/ confounder/ flaw\*/ controversy/ ecolog\*». Disse artiklene er ikke ytterligere kvalitetsgradert, ut over den fagfelle vurdering de ulike tidsskriftene har hatt.

Andre kilder jeg har brukt er Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norsk Elektronisk Legehåndbok, Clinical Evidence og Best Practice. Her har jeg funnet nyttig oppsummering av relevant forskning på området og også her fått et inntrykk av hvilke studier som har blitt brukt som kilder.

Jeg har også benyttet meg av enkelte avisartikler om emnet. Flere ledende forskere på influensavaksinering har utalt seg i media. Dette har gitt god tilleggsinformasjon.

## Bakgrunn

### Symptomer og insidens

Influenza er en akutt respiratorisk sykdom forårsaket av Influenza virus A og B. Det kan affisere både øvre og nedre luftveier og er som regel forbundet med systemiske symptomer som feber, hoste, muskelsmerte, hodepine, sår hals og slapphet. Influenza overføres med dråpe- og kontaktsmitte (7). Omtrent 20 % av personene som er smittet av influensa er symptomfrie (8).

Personer med nedsatt immunforsvar har større risiko for komplikasjoner utover alminnelige influensasymptomer. Komplikasjoner innbefatter sekundære bakterieinfeksjoner med otitt, sinusitt og pneumoni samt forverring av astma og KOLS, perikarditt og postinfeksiøs encefalomyelitt (9). Ifølge en svensk undersøkelse dør anslagsvis 1500 personer, overveiende eldre og personer med alvorlig bakenforliggende sykdom, av influensa hvert år i Sverige (1).

Årlig utvikler 20 % av barn og 5 % av voksne symptomer på influensa. Man antar at influensa forårsaker betydelig sykdom for 3 – 5 millioner mennesker på verdensbasis. De fleste influensainfeksjoner er selvbegrensende. Likevel er det få andre sykdommer som påfører samfunnet så store kostnader i form av sykefravær, legebesøk, sykehusinnleggelser og direkte økonomiske tap (9).

### Influensalignende sykdom

Det er imidlertid knyttet usikkerhet til om man kan gi influensaviruset skylden alene. De siste årene har man prøvd å skille mellom influensa og influensalignende sykdom. Det er ikke bare influensaviruset som gir feber, hodepine, muskelsmerter og slapphet. Mer enn 200 kjente virus og

andre patogener kan forårsake de samme symptomer. Sannsynligvis er influensaviruset årsaken til bare 7 – 8 % av influensalignende sykdom (10).

Den eneste måten å vite sikkert om det var influensaviruset som gav sykdommen, er å gjøre en blodprøve med kultur eller PCR. Disse prøvene utføres sjelden i praksis siden det ikke har konsekvenser for behandlingsbeslutningen. Prøvene er også kostbare og noe tidkrevende. Likevel kategoriserer allmennleger ofte influensalignende sykdom som influensa. Dette har konsekvenser for hvordan man kan tolke insidensen av influensas sykdom.

### Antigen drift og skift

Influenza A består av en RNA-transkripsjonskode omsluttet av en kappe med proteiner. Utenpå denne kappen finner man særlig to ulike overflateantigen; Hemagglutinin (H) og Neuraminidase (N). Immunforsvaret bekjemper viruset ved at disse overflateantigenene gjenkjennes av kroppens immunglobulin. Problemet er imidlertid at viruset til stadighet muterer slik at overflateproteinene H og N endres. Immunforsvaret kjenner ikke igjen viruset ved neste infeksjon. Denne egenskapen til Influenza A kalles antigen drift. Influenza B har mindre evne til antigen drift, og immunforsvaret har derfor som regel større evne til å bekjempe dette viruset (7). Både Influenza A og B får nye varianter hver sesong, slik at sykdommen kommer i bølger. På den nordlige halvkule kommer epidemien i perioden desember til april (8).

Influenza A-viruset har varianter som smitter enkelte dyrearter, som fugler og griser. Disse variantene kan normalt ikke smitte mennesker. Det hender likevel at en vert blir smittet av både virus fra for eksempel menneske og fugl. Disse to variantene av viruset kan dermed blande seg og forme et helt nytt virus. Den nye varianten vil i stor grad avvike fra vanlige sesonginfluensaer, og få eller ingen vil ha immunitet. Endringen kalles antigen skift, og er årsaken til pandemier. Gjennom det siste århundre har vi sett flere slike pandemier, med varierende alvorlighetsgrad. Den siste pandemien var i 2009 og ble forårsaket av viruset influensa A H1N1, også kalt svineinfluensa. Den forårsaket et stort antall smittede, men var betydelig mildere enn først fryktet (11).

### Forebyggende tiltak og behandling

Sesonginfluensa er en selvbegrensende sykdom. Smittede trenger ingen behandling foruten symptomlindring som paracetamol eller acetylsalisylsyre. Antivirusmidlene zanamivir (Relenza) eller oseltamir (Tamiflu) kan forkorte sykdomsperioden med én til 2,5 dager (8).

Vask av hender og bruk av desinfeksjonsmiddel har vist god forebyggende effekt (12). At syke holder seg borte fra arbeid eller skole er også viktig for å stoppe smittespredning. Likevel er det influensavaksine som har blitt sett på som det ledende våpen mot influensa.

### Influensavaksine

Den første influensavaksinen ble utviklet midt på 1940-tallet og gitt til soldater under den 2. verdenskrig. Amerikanske myndigheter var de første til å foreslå nasjonal vaksinerings etter en alvorlig influensaepidemi i 1957 (13). Siden den gang har flere og flere land anbefalt vaksinerings, og det har blitt en selvfølgelig del av nasjonalt forebyggende helsearbeid. På verdensbasis blir det nå laget over 250 millioner influensavaksiner (14).

Hver sesong må en ny influensavaksine produseres. Bakgrunnen for dette er influensavirusets antigene drift. Det finnes tre ulike typer av vaksinen. Den kan være laget av hele inaktiverede virus, viruspartikler som er kuttet opp (splittvaksine), eller kun av overflateantigen (subenhetsvaksine). I

tillegg finnes det også en vaksine med levende svekkede virus som tas som nesenspray. Denne er ikke registrert i Europa. I Norge brukes særlig splittvaksinen.

Før vaksinen blir produsert må det hvert år gjøres en kvalifisert gjetning av versjonen av det inaktiverte viruset. Det er avgjørende at dette inneholder overflateantigen som samsvarer med viruset som vil være i omløp neste sesong.

For å oppnå dette har WHO etablert et verdensomspennende overvåkningssystem (Global Influenza Surveillance Network, GISP). 135 laboratorier i 105 land identifiserer og isolerer nye stammer. Disse blir sendt inn til WHO Collaborating Centers (WHO CCs) <sup>1</sup> for videre analyse. Dette organet gjør tilslutt en bestemmelse om hvilke stammer som skal bli utgangspunkt for neste sesongs vaksine (14).

### Vaksineringsdekning

De fleste land, også Norge, anbefaler vaksinen til risikogrupper; personer som er 65 år eller eldre, voksne og barn med alvorlige luftveisinfeksjoner, og pasienter med kronisk hjerte- og karsykdom, nedsatt infeksjonsresistens, diabetes mellitus, og kronisk nyresvikt (3). Disse gruppene har dårligere immunforsvar og større risiko for alvorlige komplikasjoner enn friske voksne.

Vaksineringsdekningen er varierende fra land til land, men ligger vanligvis på rundt 50 % (15;16). Norge har kommet dårlig ut sammenlignet med andre land, og hadde for 2006/07-sesongen en vaksinasjonsdekning på 45 %. WHO har satt som mål å øke vaksineringsdekningen for gruppen over 65 år til 75 % (3).

Vaksinen har få bivirkninger. 1 – 20 % kan få lokale reaksjoner med rødhet og ømhet eller allmennymsptomer som feber og muskelsmerter. Meget sjelden kan man se allergiske reaksjoner på vaksinen som generell urtikaria eller anafylaksi (2). En enkelt vaksinstamme er satt i forbindelse med utvikling av Guillaine-Barret-syndrom (17). Senere forskning har vist at risikoen for en slik bivirkning ved nyere vaksiner er svært lav, av størrelsesorden ett tilfelle per én million vaksinerte (18).

### Studiedesign

For å forstå debatten om effekten av influensavaksine er det viktig å vite noe om hvilke studiedesign forskerne bruker. Gullstandarden for å finne effekten av vaksine er dobbeltblindede kontrollerte randomiserte forsøk (RCT). Her får den ene gruppen influensavaksinen, og den andre gruppen en placebovaksine uten aktivt virkestoff. De to gruppene er tilfeldig valgt og får derfor lik sammensetning av blant annet alder, kjønn, helsetilstand, sosioøkonomisk klasse (og andre ukjente prognostiske faktorer). Så registrerer man forskjeller i forutbestemte endepunkt i de to gruppene. De mest brukte endepunkt for influensavaksine er laboratoriebekreftet influensa, klinisk influensalignende sykdom, økt antibiotikabruk, sykefravær, sykehusinnleggelse og død.

Flere slike forsøk er gjort for å finne effekten av influensavaksine. Da personer i alderen 18 – 65 år sjelden får komplikasjoner av influensa kan man ikke bruke endepunkt som økt antibiotikabruk, sykehusinnleggelse og mortalitet. Her har man derfor kun sett på laboratoriebekreftet influensa og sykefravær.

---

<sup>1</sup> WHO CCs består av totalt seks sentre i Storbritannia, USA, Japan, Kina og Australia.



Det er ikke blitt gjort randomiserte kontrollerte studier for eldre over 65 år. Man har vurdert det som overveiende sannsynlig at vaksinen har effekt og derfor har det blitt sett på som uetisk å gi placebovaksine til kontrollgruppen. Det er i stedet gjort en rekke observasjonsstudier, med både kohort- og kasus-kontroll-design. Ved kohortdesign følger man en gruppe over tid, både vaksinerte og ikke vaksinerte, og ser på forskjellen i sykkelighet og dødelighet av influensas sykdom. Ved kasus-kontroll-design tar man utgangspunkt i en gruppe som er innlagt i sykehus for influensa eller er døde med influensa som bakenforliggende årsak. Denne gruppen blir sammenlignet med en frisk gruppe (kontrollgruppe) og man registrerer antall vaksinerte i hver av de to gruppene.

Både i randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier regner man ut relativ risiko mellom gruppene. Vaksineeffekten er lik 1 minus relativ risiko omgjort til prosent. I denne teksten er «effekt» oversatt fra uttrykket «effectiveness» (19). På engelsk har man flere uttrykk for effekt.<sup>2</sup>

## Resultater

### Friske voksne

Friske voksne har et godt fungerende immunforsvar og immunresponsen på vaksinen er stor. Derfor har denne aldersgruppen også den største effekten av vaksinen. Friske voksne får imidlertid sjeldent komplikasjoner av influensa. Man er hjemme fra jobb noen dager, men sykdommen er selvbegrensende. De fleste land har derfor ingen anbefaling for vaksinering av friske voksne.

Det er likevel en debatt om friske voksne likevel bør ta vaksinen. Dette er på bakgrunn av en mulig besparelse av store utgifter til sykepenges. Kost nytte-analyser viser sprikende funn. USA anbefaler som eneste land i verden vaksine til friske voksne i aldersgruppen 18 – 50 år (4). Det er imidlertid mange store bedrifter som tilbyr vaksine til sine ansatte (20;21).

The Cochrane Collaboration (ved The Cochrane Acute Respiratory Infection Group) gjorde i 2007 en analyse av alle randomiserte kontrollerte forsøk for friske voksne. Denne studien ble oppdatert med nye tilkomne studier i 2010. Denne systematiske oversikten inkluderer 23 studier<sup>3</sup>. 92 studier ble ekskludert fordi de ikke tilfredsstilte inklusjonskriteriene.

Det ble gjort en metaanalyse hvor resultatet fra de ulike studiene ble slått sammen for å finne effekten av vaksinen. Når vaksinen samsvarte med det sirkulerende viruset, fant man at 4 % av uvaksinerte versus 1 % av de vaksinerte utviklet symptomer på influensa. Dette gir en relativ vaksineeffekt på 75 %. Den absolutte risikoreduksjonen er 3 % svarende til at 33 personer må vaksineres før én får en tilleggseffekt som ikke kommer til syne i en uvaksinert gruppe ("number needed to treat"). Når vaksinen matchet dårligere med sirkulerende virus, var effekten på 50 %. Det ble funnet en beskjeden effekt på sykefravær og ingen effekt på sykehusinnleggelser eller komplikasjoner (22).

---

<sup>2</sup> «Effectiveness» viser til effekten av vaksinen i befolkningen hvor flokkimmunitet, oppbevaring og vaksinasjonsteknikk har betydning for resultatet. «Efficacy» er effekten under ideelle betingelser.

<sup>3</sup> Undersøkelsen inkluderte 50 studier, der 23 av disse så på effekten av vaksinen.

## Eldre over 65 år

Det at vaksinen har en effekt på friske voksne trenger ikke bety at effekten er den samme hos eldre. Eldre og andre risikogrupper har svakere immunforsvar enn friske voksne. De vil ikke få den samme immunresponsen ved en vaksinerings.

Likevel er det risikogruppene man vaksinerer. Risikogruppene kan få en mer alvorlig sykdom om de blir smittet. Tanken er at selv om vaksinen ikke fungerer så godt som hos friske voksne vil de likevel ha nytte av den.

De 30 siste årene er det gjort mange studier for å finne ut hvilken effekt vaksinen har på eldre. Jeg vil nå presentere tre utvalgte enkeltstudier.

Først vil jeg se på en amerikansk undersøkelse fra Minneapolisområdet. I en artikkel fra Läkartidningen kommer det frem at denne amerikanske studien var viktig både for nye retningslinjer fra WHO og for nye svenske anbefalinger for vaksine (23)<sup>4</sup>. Observasjonsstudiet tok utgangspunkt i en database som inkluderte over 25 000 hjemmeboende personer over 65 år. Av de vaksinerte var det 48 - 57 % reduksjon av sykehusinnleggelse for pneumoni og influensa. Det var også en reduksjon for alle akutte og kroniske luftveisinfeksjoner med 27 – 39 %. Vaksinasjon førte til en reduksjon av mortalitet av alle årsaker med 39 – 54 % (24). Bakgrunnsrisikoen er her så vidt stor at slike relative risikoreduksjoner betyr et betydningsfullt antall personer i befolkningen.

I en stor svensk studie ble nesten 260 000 personer over 65 år invitert til å delta i en vaksinasjonskampanje i sesongen 1998/99. Denne studien blir henvist til både av Socialstyrelsen i Sverige og av Folkehelseinstituttet (3;23). Det ble undersøkt effekten både av influensa- og pneumokokkvaksine. Vaksinerte hadde henholdsvis 46 % (34 – 56 %) og 29 % (24 – 34 %) færre sykehusinnleggelser for influensa og pneumoni. Dødelighet av alle årsaker var redusert med 57 % (55-60 %) blant de vaksinerte<sup>5</sup> (25;26).

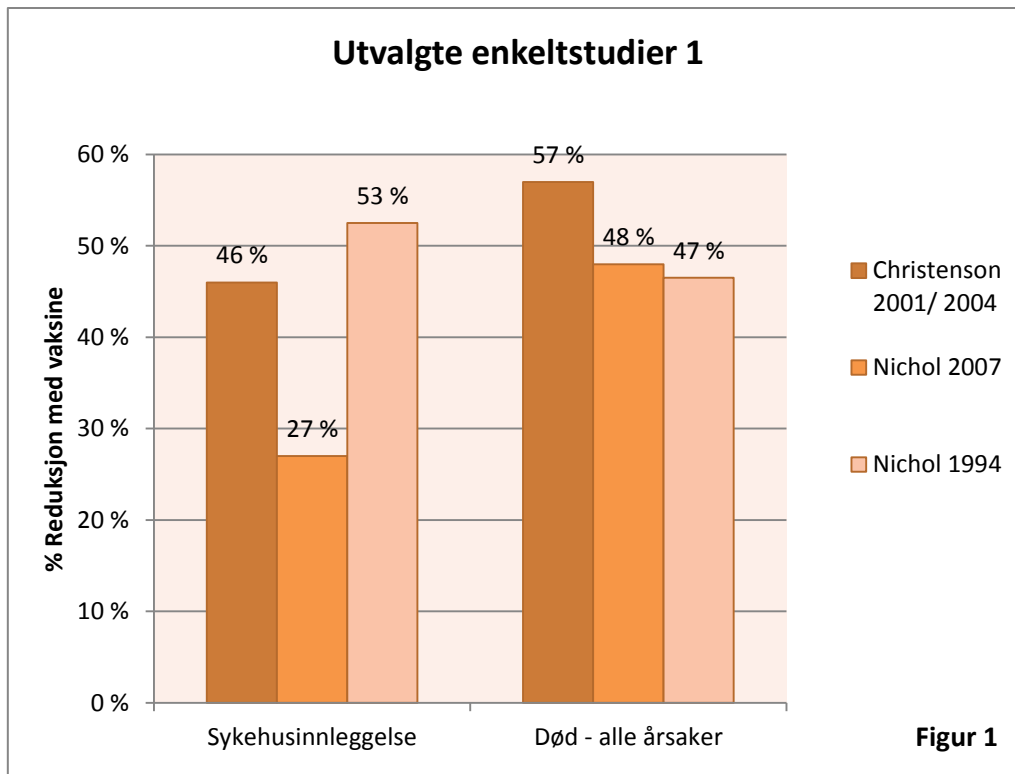
Den siste enkeltstudien jeg skal se nærmere på er også hentet fra Minneapolis i USA. Den ble publisert i New England Journal of Medicine i 2007 med Kristin Nichol som hovedforfatter. Denne studien blir henvist til både av Center for Disease Control and Prevention (CDC) og European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (4) (5). Også Norsk Elektronisk Legehåndbok henviser til denne studien i sin begrunnelse for vaksinerings for eldre (9).

Studien omfattet 710 000 personsesonger over ti år. Gjennomsnittlig var det 27 % (23 – 32 %) færre innleggelser for pneumoni og influensa i vaksinegruppen, mens reduksjonen av dødsfall var 48 % (45 – 50 %). Studien omfattet ikke de eldste og sykeste pasientene i sykehjem eller på sykehus (27).

---

<sup>4</sup> Socialstyrelsen i Sverige anbefalte vaksine til alle over 65 år fra 1997.

<sup>5</sup> Örtqvist oppdaterte denne studien i 2007 med beregninger av reduksjon av sykehusinnleggelser og dødelighet etter nye metoder for å justere for bias. Se senere i artikkelen.



Gjennomsnittsverdien er brukt der data fra flere influensas sesonger er oppgitt. Ved studien til Christenson er både influensavaksine og pneumokokkvaksine gitt.

Som vi ser fra diagrammet viser de tre enkeltstudiene en reduksjon av sykehusinnleggelser på mellom 27 – 53 % og en reduksjon av død av alle årsaker på mellom 47 og 57 %. Ut fra disse resultatene kan man konkludere med at vaksinen har en god effekt på eldre, både for reduksjon av sykehusinnleggelse og død. Effekten er så god at vaksinen halverer antall døde, ikke bare av influensasykdom men alle årsaker til død.

The Cochrane Collaboration (The Cochrane Acute Respiratory Infection Group) gjorde i 2005 en systematisk oversikt over vaksineeffekt for eldre over 65 år. Forskergruppen gikk systematisk gjennom all forskning på området og inkluderte studier som tilfredstilte relevante inklusjonskriterier. Disse studiene ble videre analysert for risikoen for bias. Oversikten ble oppdatert i 2010 og omfattet da 75 studier. En av disse var en randomisert kontrollert studie. De konkluderer med at studiene var gjennomgående av lav kvalitet og faren for bias var høy (28). De kunne derfor ikke finne noe pålitelig tall for effekten av vaksinen.

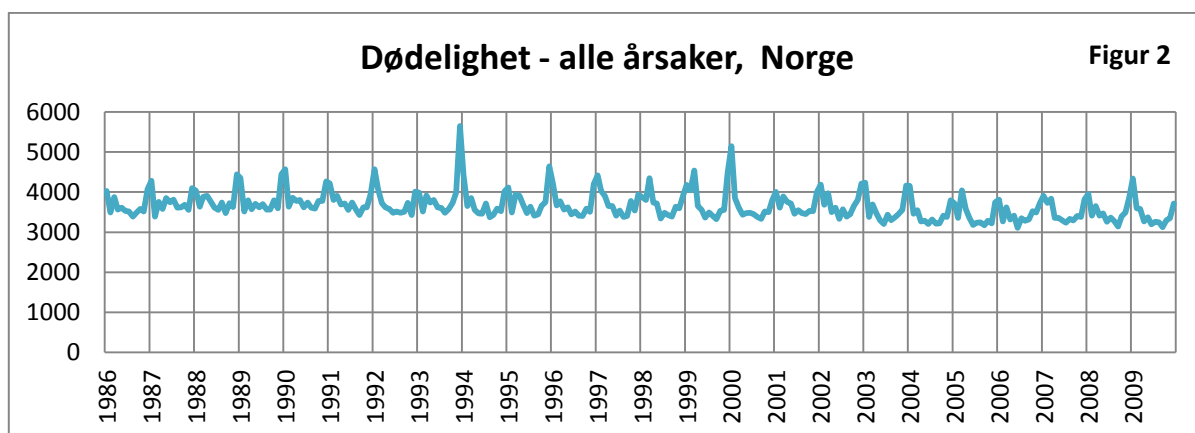
The Cochrane Collaboration er en anerkjent vitenskapelig organisasjon. Likevel ble disse resultatene så kontroversielle at flere forskere stilte seg skeptiske til dem (29). Dette har kanskje sammenheng med uttalelser fra Tom Jefferson, lederen for den systematiske oversikten fra The Cochrane Collaboration. I en avisartikkel i Atlantic forteller han friskt hva han mener om studiene han hadde gjennomgått (13):

*“For a vaccine to reduce mortality by 50 % and up to 90 % in some studies means it has to prevent death not just from influenza, but also from falls, fires, heart disease, strokes, and car*

*accidents. That's not a vaccine, that's a miracle. (...) Rubbish is not a scientific term, but I think it's the term that applies."*

### Nye studier indikerer overestimering

Jefferson fikk imidlertid etter kort tid støtte for sine synspunkter fra flere hold. En av dem var Lone Simonsen i det amerikanske National Institute of Allergy and Infectious Disease. Hun hadde lagt merke til at ifølge mortalitetsstudier var influensasykdom ansvarlig for cirka 5 % av dødsfallene. Dette stemte dårlig med at influensavaksinen skulle redusere dødelighet av alle årsaker med 50 %. Videre så hun at selv om vaksinasjonsdekningen i USA hadde økt fra 15 % i 1980 til 65 % i dag var likevel ikke dødeligheten redusert (30). En tilsvarende studie fra Italia gav samme resultater. Den økte influensadekningen gav ingen utslag i mortalitetsrater. Samme antall eldre døde i løpet av hver vintersesong (31).



Eksempel på mortalitetsstudie. Månedlig dødelighet av alle årsaker i Norge fra 1986 – 2009. Legg merke til høy dødelighet i hver vintersesong. Tilsvarende studier ble brukt av Simonsen. Data hentet fra statistisk sentralbyrå.

En annen studie fra 2004 gjort av Mangtani og medforfattere indikerer også en overestimert effekt av vaksinen. De brukte data fra allmennleger i England og Wales. Til forskjell fra andre studier tok de hensyn til tidspunkt på året for hvert dødsfall. De skaffet en oversikt over antall døde i influensasesongen, samt antall døde i måneden før influensaviruset sirkulerte. På den måten fikk de registrert dødsfall i vinterhalvåret både med og uten influensa. Det ble vist at de vaksinerte hadde en reduksjon i dødelighet i influensaperioden. Denne gruppen hadde imidlertid også en reduksjon i dødelighet før influensaperioden (32). Hvordan kunne vaksinen beskytte for dette?

En studie fra 2005 fant tilsvarende resultater. Lisa Jackson med medforfattere fulgte en kohort av 75 000 personer over 65 år gjennom åtte influensasesonger<sup>6</sup>. Det ble registrert dødelighet før, under og etter influensasesongen. Siden reduksjonen av dødelighet av de vaksinerte var til stede utenfor influensasesongen ble det konkludert med at vaksinen ikke kunne tilskrives denne effekten (33).

### Årsaker til overestimering

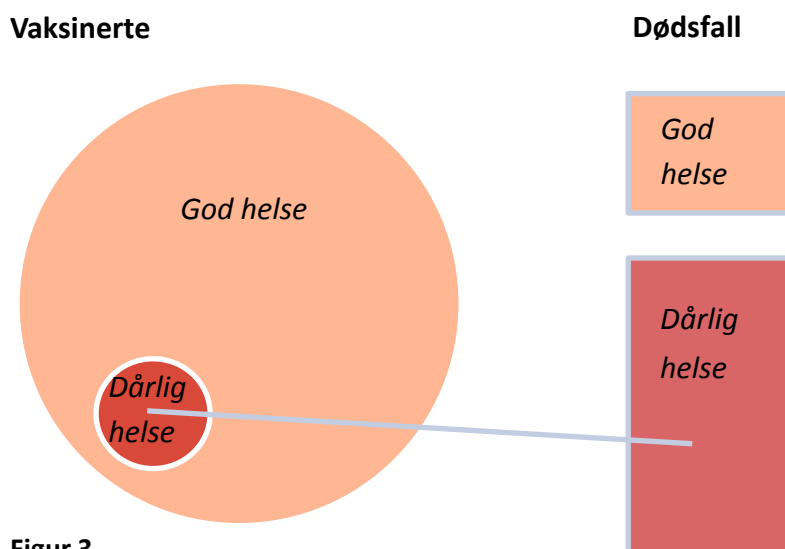
Den viktigste årsaken til overestimeringen kalles "self selection bias". I observasjonsstudier er det frivillig hvem som ønsker å la seg vaksinere. Gruppen som er vaksinert vil derfor skille seg fra de ikke-

<sup>6</sup> Jackson prøvde å publisere denne artikkelen i en rekke tidsskrift, før hun til slutt fikk gjennomslag i International Journal of Epidemiology, et tidsskrift som er mindre anerkjent (13).

vaksinerte. Dette er et kjent problem og man har metoder for å utjevne denne forskjellen mellom gruppene. Det er vanlig å korrigere for kjønn, alder og sosioøkonomisk status.

Det er likevel ikke mulig å korrigere tilfredsstillende for forskjell i helsestatus. Flere studier viser at eldre med god helse lar seg oftere vaksinere enn eldre med mindre god helse (34-36). Dette fører naturlig nok til at vaksinsens effekt blir overestimert. Denne skjevheten kalles «healthy senior»-hypotesen.

### «Healthy senior» hypotesen



**Figur 3**

*Eldre med dårlig helse utgjør få av de vaksinerte. Samtidig er det særlig eldre med dårlig helse som dør, både av vaksinerte og ikke vaksinerte. Figuren er laget etter modell fra Simonsens artikkel i Vaccine fra 2009 (48).*

Denne forskjellen i helsetilstand har vært vanskelig å fange opp fordi funksjonsstatus ikke er blitt registrert i tilknytning til dataene som ble brukt til observasjonsstudiene. Man har tidligere forsøkt å justere for denne skjevheten ved å benytte seg av ICD-9 koder registrert på pasientene. En slik justering har imidlertid vist seg ikke å fungere. En ICD-9 kode sier for lite om funksjonsstatus og helsetilstandens alvorlighetsgrad. En kronisk syk eldre pasient kan likevel være godt fungerende (37).

I tillegg til seleksjonsbias som har med forskjeller i helsetilstand, kan det også være skjevheter mellom gruppene man ikke vet om. Som Jefferson påpeker kan man justere for skjevheter man kjenner til, vanskeligere er det med dem man ikke kjenner (38).

Simonsen mener at en viktig grunn til at studiene har overestimert vaksineeffekten, er at det har blitt brukt for uspesifikke endepunkt. Hun mener det i stedet må brukes endepunkt spesifikke for influensa, som influensarelatert pneumoni (39).

Influensavaksinen virker kun ved influensavirus. Som nevnt er influensalignende sykdom ofte forårsaket av andre patogener. I de fleste legekontorer er det ikke vanlig å få bekreftet hvilke patogen som forårsaker symptomene. Likevel rapporterer man sykdommen som influensa. Dette

fører til en overestimering av betydningen av influensasjukdommen. Dette vil igjen overestimere effekten av en influensavaksine (10).

Enkeltstudier baserer seg som regel på data fra en eller to influensasessonger. Hver influensasessong vil imidlertid gi svært ulike resultater, fordi vaksinen i ulik grad samsvarer med det sirkulerende viruset. Jefferson mener man må se på flere influensasessonger for å kunne gi et mer nøyaktig estimat av effekten. Det samme gjelder for antall personer inkludert i studiene. Bare store studier vil bidra til signifikante resultater (38).

Jefferson la merke til at resultatene i de ulike studiene sjeldent samsvarer med konklusjonen. Han gjorde derfor en systematisk oversikt der han så nærmere på studiekvalitet, samsvar mellom resultat og konklusjon, studiens referanseindeks <sup>7</sup> og finansiering.

70 % av studiene konkluderte med sterke anbefalinger av vaksinen, men bare 18 % av studiene viste samsvar mellom resultat og konklusjon. Jefferson mente 56 % av studiene hadde høy risiko for alvorlige bias. Studier med høyere studiekvalitet viste lavere estimat av vaksineeffekten. Han fant også at studier finansiert av legemiddelindustrien oftere konkluderte med sterke anbefalinger enn offentlig finansierte studier. Studier finansiert av legemiddelindustrien var også publisert i mer prestisjefulle tidsskrift og hadde en høyere referanseindeks (40).

### Strategier for å redusere skjevheter

De siste årene har man fått større kunnskap om potensielle skjevheter i vaksinstudier. Tidligere metoder for justering har ikke vist seg gode nok. Derfor er det blitt foreslått nye strategier for å unngå slike systematiske feil i fremtiden. Den viktigste måten å unngå self-selection bias er å registrere funksjonsstatus på alle deltagerne. Best resultat får man om man samler inn detaljert informasjon om kognitiv status, varighet av sykdom, alvorlighetsgrad og behov for hjelp. Det er imidlertid praktiske problemer med en slik tilnærming. Studiet blir både mer tidkrevende og kostbart. Det vil ikke lenger være mulig å bruke databaser som eneste kilde. Jennifer Nelson foreslår i en kommentar i Journal of Clinical Epidemiology en løsning på dette problemet. Om man innfører funksjonsstatus som en del av ICD-9 kodingen, vil man likevel kunne bruke informasjon fra databaser og dermed kunne justere for forskjell i helse mellom gruppene (37).

Som tidligere nevnt mente Simonsen at man har brukt for lite spesifikke endepunkt. Å finne bedre og mer spesifikke endepunkt vil være et viktig tiltak for å bedre studiene i fremtiden (39). For å forsikre seg om at resultatene ikke er influert av skjevheter bør nye studier også inneholde registreringer fra perioden før influensasessongen slik som studiet til Mangtani. I en artikkel i The Lancet fra 2007 foreslår Simonsen også enkelte andre tiltak for å avdekke skjevheter, se tabell 1.

---

<sup>7</sup> Citation index, en indeks som måler hvor ofte et studie er blitt henvist til.

### Strategi for å avdekke og forhindre skjevheter i observasjonsstudier for vaksineeffekt

1. Funksjonsnivå (34)  
Registrering av detaljert informasjon om funksjonsnivå kan avdekke og justere for seleksjonsbias.
2. Spesifikke endepunkt  
Effekten av vaksinen skal være høyere ved spesifikke endepunkt enn ved mindre spesifikke endepunkt som død av alle årsaker, ikke motsatt.
3. Influensaseson  
Data fra pre-influensaseson registreres. Forvent ingen forskjell mellom gruppene i pre-influensaseson.
4. Vaksinesamsvar  
Ved reduksjon av dødelighet i sesonger hvor vaksinen ikke samsvarer med viruset er resultatet sannsynligvis påvirket av seleksjonsbias.
5. Alvorlighet  
Forvent lavere effekt av vaksinen ved sesonger med mildere virus og lavere nasjonal dødelighet.
6. Alder  
Immunresponsen svekkes ved økt alder. Forvent mindre effekt av vaksinen i de eldste aldersgrupper (punkt 2-6; (39)).

**Tabell 1**

### Fortsatt debatt

Det er nå bred enighet om at vaksins effekt har blitt overestimert i tidligere studier (37). Det er likevel debatt om hvor stor denne effekten har vært. Kristin Nichol<sup>8</sup>, forskeren som sto bak begge enkeltstudiene fra Minneapolis jeg presenterte ovenfor, mener man bør være forsiktig med å konkludere for tidlig. Hun medgir at studiene kan være påvirket av skjevheter, men argumenterer for at denne skjevheten ikke er eksplisitt påvist (41).

I en artikkel i *Vaccine* fra 2009 påpeker hun at man bør kritisk evaluere studiene som undersøker bias på samme måte som man bør kritisk evaluere vaksinstudiene. Nichol mener argumentet med at vaksinerte har bedre helse enn ikke vaksinerte ikke er tilstrekkelig bevist. Hun refererer til flere studier som kan tyde på det motsatte (42;43). Likevel oppmuntrer hun til å registrere funksjonsstatus i fremtidige studier for med sikkerhet vite hvordan dette påvirker resultatet. Nichol stiller også spørsmålsteget med hvordan mortalitetsstudier er brukt for å bevise at effekten av vaksinen er overestimert (41).

---

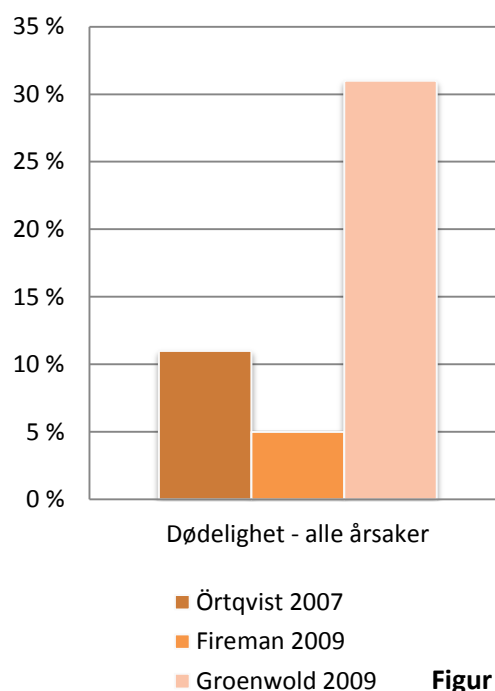
<sup>8</sup> Oppgitte interessekonflikter: konsulent for og studiefinansiering av GSK, Novartis, CSL, Sanofi Pasteur og MedImmune.

I løpet av de fire siste årene er det kommet nye studier som har prøvd å korrigere bedre for systematiske skjevheter. Jeg vil nå presentere tre studier som eksempel på dette. Studiene er nødvendigvis ikke representative for alle nye studier.

Data fra den svenske studien av Christensen nevnt ovenfor ble i 2007 gjennomgått av Örtqvist med nye beregninger av vaksinsens effekt. Med justering for bias ble reduksjonen av død av alle årsaker nå beregnet til gjennomsnittlig 11 % gjennom tre influensas sesonger (1). En annen studie av Fireman i 2009 beregnet data fra 116 000 eldre i California gjennom åtte influensas sesonger. Han fant en reduksjon av dødelighet av alle årsaker på 5 % (44).

I en studie fra Nederland av Groenwold fra 2009 ble det imidlertid funnet en reduksjon av mortalitet av alle årsaker på 31 % selv med justering for bias (45). Hvert av de nye studiene prøver å korrigere for samme skjevheter, men bruker noe forskjellige metoder. Dette fører til at resultatene kan variere (1).

**Utvalgte enkeltstudier 2**



**Figur 4**

## Diskusjon

### Konsekvens for gjeldende anbefalinger

Det er skjedd mye med forskningen på effekt av influensavaksine de siste årene. Jefferson og Simonsen var noen av de første til å sette spørsmålsteget med kvaliteten på tidligere studier. De påpekte muligheten for systematiske skjevheter og trakk i tvil det daværende evidensgrunnlaget for vaksinsens effekt. Senere har man påvist tilstedeværelsen av disse skjevhetene, og det er utviklet metoder for å korrigere for dem. Det er likevel debatt om hvor stor betydning de har. Der noen korrigerer for skjevheter, mener andre det blir overkompensert. Tross ny viten har man dermed ennå ikke sikker svar på effekten av influensavaksine for eldre.

Det man imidlertid er enige om er at tidligere studier har overestimert effekten av vaksinen. Myndigheter i mange land baserer anbefalingene om vaksiner for eldre fremdeles på disse studiene. Bør anbefalingene endres nå som effekten er mindre enn det man først trodde?

Det er viktig å presisere at selv om vaksinen er funnet mindre effektiv, er den ikke ineffektiv. Det er ennå ingen studier som viser at vaksinen har 0 % effekt. Det er imidlertid studier som viser effekt ned mot null. Influenza fører til økt mortalitet og forhøyet dødelighet blant eldre. Det blir på mange måter sett på dråpen i begeret som kan medføre sekundære infeksjoner, sykehusinnleggelse eller død. Selv en beskjeden effekt av vaksinen vil kunne være et viktig samfunnsmessig tiltak for å bedre



helsen til eldre. En slik effekt er ikke urimelig å anta med bakgrunn av den erfaringen vi til nå har opparbeidet oss med influensavaksinasjon.

Det vil likevel være en pågående debatt. I mellomtiden har myndighetene ansvar for å føre en god vaksinepolitikk. Selv med ny viten om vaksineeffekt ville det være risikabelt å gå vekk i fra gjeldende anbefalinger. I påvente av nytt og forbedret kunnskapsgrunnlag bør eldre over 65 år – etter min vurdering – fortsette å la seg vaksinere.

Det er likevel problematisk at myndighetene ikke har et sikkert evidensgrunnlag å støtte seg til. Det går utover formidlingen til befolkningen. Vaksinasjonsdekningen er fortsatt lav i forhold til målsetningen til WHO på 75 %. Dette kan ha en sammenheng med befolkningens økte behov for informasjon og dokumentasjon. Inntil mer presis forskning om vaksinens effekt foreligger vil myndigheter ha en utfordrende oppgave med å øke vaksinasjonsdekningen.

### Veien videre

Observasjonsstudier har flere svakheter. Resultatet blir lett influert av systematiske skjevheter. Det er laget flere og bedre strategier for å redusere dem. I fremtiden må disse strategiene videreutvikles. Man må komme til enighet om hvordan man kan komme nærmest mulig den virkelige effekten av influensavaksinen. Det må også være åpenhet for funn av eventuelle nye bias.

Jefferson har reist spørsmål om man bør utføre randomiserte kontrollerte studier også for eldre over 65 år. Randomiserte kontrollerte studier regnes som gullstandard, og man ville avdekket den egentlige effekten av vaksinen. Jefferson går så langt som å si at observasjonsstudier aldri vil gi oss svar på vaksinens effekt. Som en konsekvens mener han at randomiserte kontrollerte studier lar seg forsvare å gjennomføre (38;46).

Jefferson har imidlertid ikke fått støtte for dette synet. Det er fortsatt enighet om at randomiserte kontrollerte forsøk for eldre ikke er etisk forsvarlig (47). Gruppen som ville fått placebo ville ut fra det vi til nå vet vært i en større risiko for morbiditet og død. Simonsen foreslår imidlertid at man kunne utføre randomiserte kontrollerte forsøk der de to gruppene får ulike typer av influensavaksiner (39).

Ny viten om systematiske skjevheter i observasjonsstudier gir også mulighet til større satsing på utvikling av bedre vaksiner for eldre. Det vil bli brukt mer ressurser på å finne en vaksine som forsterker immunresponsen hos eldre. Det vil også føre til mer fokus på tiltak for å hindre smitte, blant annet vaksinering av helsearbeidere og av skolebarn (48).

Det er også lett å glemme andre forebyggende tiltak som kan være like viktige som vaksinering. Det er studier som viser at fysiske intervensjoner som god håndhygiene er et effektivt tiltak for å hindre smitte av influensa. Dessuten virker det mot alle andre virus og bakterier. Største fordel er likevel den beskjedne kostnaden i forhold til andre tiltak (12).

### Konklusjon

I denne artikkelen har jeg sett nærmere på studiene om influensavaksinens effekt for eldre. Jeg tok utgangspunkt i tre enkeltstudier som har hatt betydning for myndigheters anbefaling av vaksiner.

Studiene viste en reduksjon av sykehusinnleggelse på mellom 27 og 53 % og en reduksjon av død av alle årsaker på mellom 47 og 57 %.

Nye studier blant annet fra The Cochrane Collaboration viser at denne effekten av influensavaksinen er overestimert. Det er blitt mistenkt og senere påvist flere svakheter med studiene. Den viktigste av disse er en seleksjonsbias der de vaksinerte har bedre helse enn de ikke vaksinerte. Det er utviklet strategier for å bedre redusere systematiske skjevheter. Studier som tar i bruk disse metodene viser effekt av vaksinen, men redusert i forhold til tidligere studier. Det er fortsatt uenighet om hvor stor den egentlige effekten av vaksinen er.

Influenza fører til økt mortalitet og forhøyet dødelighet blant eldre. Selv en beskjeden effekt av vaksinen vil kunne være et viktig samfunnsmessig tiltak for å bedre helsen til eldre. En slik effekt er ikke urimelig å anta med bakgrunn av den erfaringen vi til nå har opparbeidet oss med influensavaksinasjon. I påvente av ny forbedret kunnskap bør eldre over 65 år fortsette å la seg vaksinere. Gjeldende anbefalinger bør forbli uendret.

#### Reference List

- (1) Ortqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* 2007 Sep;30(3):414-22.
- (2) Inflensavaksine. Folkehelseinstituttet 2010 October 4 [cited 2011 Jan 18];Available from: URL: [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_6039&MainArea\\_5661=6039:0:15,4488:1:0:0::0:0&MainLeft\\_6039=6041:68694::1:6043:7::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4488:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:68694::1:6043:7::0:0)
- (3) Bergsaker M, Hungnes O, Iversen B. [Vaccination against influenza--why, for whom and with which vaccine?]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006 Nov 2;126(21):2814-7.
- (4) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62.
- (5) Seasonal influenza vaccines. European Center for Disease Prevention and Control 2009 January 1 [cited 2010 Jan 18];Available from: URL: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/vaccines/Pages/influenza\\_vaccination.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx)
- (6) WHO position paper. WHO - Weekly epidemiological record 2005 August 19 [cited 2010 Jan 18];Available from: URL: [http://www.who.int/immunization/wer8033influenza\\_August2005\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer8033influenza_August2005_position_paper.pdf)
- (7) Jefferson T. Influenza. *ClinicalEvidence* 2009 March 12 [cited 2009 Jan 12];Available from: URL: [http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/conditions/ind/0911/0911\\_background.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/conditions/ind/0911/0911_background.jsp)

- (8) Influenza - faktaark. Folkehelseinstituttet 2010 December 22 [cited 2011 Jan 12];Available from: URL: [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5648&MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0::0:0&MainLeft\\_5648=5544:51012::1:5647:20::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0::0:0&MainLeft_5648=5544:51012::1:5647:20::0:0)
- (9) Melbye H, Bjerner L. Influenza. Legehandboka 2010 December 2 [cited 2011 Jan 18];Available from: URL: <http://legehandboka.no/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/virusinfeksjoner/influenza-1776.html>
- (10) Grolle J, Hackenbroch V. A whole Industry Is Waiting For A Pandemic. SpiegelOnline 2009 July 21 [cited 2011 Jan 12];Available from: URL: <http://www.spiegel.de/international/world/0,1518,637119,00.html>
- (11) Pandemi.no. Helsedirektoratet 2011 March 25 [cited 2011 Aug 3];Available from: URL: <http://www.pandemi.no/>
- (12) Jefferson T, Del MC, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: a Cochrane review. Health Technol Assess 2010 Jul;14(34):347-476.
- (13) Brownlee S, Lenzer J. Does the Vaccine Matter? The Atlantic 2009 November 1 [cited 2011 Jan 12];Available from: URL: <http://www.theatlantic.com/magazine/archive/2009/11/does-the-vaccine-matter/7723/>
- (14) WHO Global Influenza Surveillance Network. WHO - GISN 2011 January 1 [cited 2011 Jan 18];Available from: URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/index.html>
- (15) Blank PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in five European countries during season 2006/07 and trends over six consecutive seasons. BMC Public Health 2008;8:272.
- (16) Blank PR, Szucs TD. Increasing influenza vaccination coverage in recommended population groups in Europe. Expert Rev Vaccines 2009 Apr;8(4):425-33.
- (17) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. Am J Epidemiol 1979 Aug;110(2):105-23.
- (18) Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998 Dec 17;339(25):1797-802.
- (19) Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. J Infect Dis 2010 Jun 1;201(11):1607-10.
- (20) The macro-epidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997--2003. Vaccine 2005 Oct 25;23(44):5133-43.
- (21) Arnold S, Monto M. Preventing Influenza in Healthy Adults. JAMA 2000 October 4 [cited 2011 Aug 3];Available from: URL: <http://jama.ama-assn.org/content/284/13/1699.full.pdf>

- (22) Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(7).
- (23) Malmvall BE, Abom PE. [Influenza vaccination for all older than 65 years--utopia or possibility]. *Lakartidningen* 2004 Dec 23;101(51-52):4196-1.
- (24) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, von ST. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994 Sep 22;331(12):778-84.
- (25) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001 Mar 31;357(9261):1008-11.
- (26) Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004 Mar;23(3):363-8.
- (27) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007 Oct 4;357(14):1373-81.
- (28) Jefferson T, Di PC, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD004876.
- (29) Fedson DS, Nichol KL. Influenza vaccination: policy versus evidence: no gap between policy and evidence. *BMJ* 2006 Nov 11;333(7576):1020.
- (30) Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005 Feb 14;165(3):265-72.
- (31) Rizzo C, Viboud C, Montomoli E, Simonsen L, Miller MA. Influenza-related mortality in the Italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine* 2006 Oct 30;24(42-43):6468-75.
- (32) Mangtani P, Cumberland P, Hodgson CR, Roberts JA, Cutts FT, Hall AJ. A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United Kingdom general practice research database. *J Infect Dis* 2004 Jul 1;190(1):1-10.
- (33) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006 Apr;35(2):337-44.
- (34) Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2006 Apr;35(2):345-52.
- (35) Burns VE, Ring C, Carroll D. Factors influencing influenza vaccination uptake in an elderly, community-based sample. *Vaccine* 2005 May 20;23(27):3604-8.
- (36) Landi F, Onder G, Carpenter I, Garms-Homolova V, Bernabei R. Prevalence and predictors of influenza vaccination among frail, community-living elderly patients: an international observational study. *Vaccine* 2005 Jun 10;23(30):3896-901.

- (37) Nelson JC, Jackson ML, Weiss NS, Jackson LA. New strategies are needed to improve the accuracy of influenza vaccine effectiveness estimates among seniors. *J Clin Epidemiol* 2009 Jul;62(7):687-94.
- (38) Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ* 2006 Oct 28;333(7574):912-5.
- (39) Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007 Oct;7(10):658-66.
- (40) Jefferson T, Di PC, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ* 2009;338:b354.
- (41) Nichol KL. Challenges in evaluating influenza vaccine effectiveness and the mortality benefits controversy. *Vaccine* 2009 Oct 23;27(45):6305-11.
- (42) Iezzoni LI, McCarthy EP, Davis RB, Siebens H. Mobility impairments and use of screening and preventive services. *Am J Public Health* 2000 Jun;90(6):955-61.
- (43) Xakellis GC. Predictors of influenza immunization in persons over age 65. *J Am Board Fam Pract* 2005 Sep;18(5):426-33.
- (44) Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol* 2009 Sep 1;170(5):650-6.
- (45) Groenwold RH, Hoes AW, Hak E. Impact of influenza vaccination on mortality risk among the elderly. *Eur Respir J* 2009 Jul;34(1):56-62.
- (46) Jefferson T, Di PC. Inactivated influenza vaccines in the elderly--are you sure? *Lancet* 2007 Oct 6;370(9594):1199-200.
- (47) Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: current evidence and uncertainties. *J Clin Epidemiol* 2009 Jul;62(7):675-6.
- (48) Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ, Miller MA, Jackson L. Influenza vaccination and mortality benefits: new insights, new opportunities. *Vaccine* 2009 Oct 23;27(45):6300-4.